Das *Hepatitis-C-Virus:* Erreger, Vermehrungszyklus, Diagnostik, Therapie

Hepatitis ist eine Sammelbezeichnung für entzündliche Erkrankungen der Leber, die durch verschiedenste Ursachen hervorgerufen werden und bei chronischem Verlauf die Funktionsfähigkeit des Organs lebensgefährlich einschränken können.

Aufgaben

1 Hepatitis C wird von einem weltweit verbreiteten Virus verursacht, dem *Hepatitis-C-Virus* (*HCV*). Spezifische Wirtszellen dieses Virus sind Leberepithelzellen (Hepatocyten), die etwa 80 % des Lebergewebes ausmachen.

1.1 Zeichnen und beschriften Sie eine schematische Darstellung eines *HCV* mithilfe von Material 1.

(6 BE)

1.2 Das Genom von *HCV* umfasst etwa zehn Gene.
Begründen Sie die Notwendigkeit der in Abbildung 1.1 angegebenen Genprodukte für die Virusvermehrung.

(8 BE)

1.3 Erläutern Sie anhand der Abbildung 1.2 den Vermehrungszyklus eines *HCV* und erklären Sie den Sachverhalt, dass die Vermehrung des Virusgenoms in zwei aufeinanderfolgenden Schritten erfolgen muss.

(11 BE)

1.4 Vergleichen Sie tabellarisch die Vervielfältigung des Viruserbguts eines *HCV* mit den zellulären Prozessen der Replikation bzw. der Transkription nach: Matrize/Produkt, Funktion, Ort des jeweils ablaufenden Prozesses und beteiligte Enzyme.

(8 BE)

1.5 Für die Diagnose einer *HCV*-Infektion ist ein spezifischer Test notwendig. Aufbauend auf den Erkenntnissen über das Virus wurden indirekte Nachweisverfahren für *HCV*-Antikörper mittels ELISA entwickelt.

1.5.1 Erläutern Sie die Funktionsweise eines ELISAs zum Nachweis von Antikörpern gegen *HCV* mithilfe der Abbildung 2.1.

(8 BE)

1.5.2 Fotometrisch besteht die Möglichkeit, ELISA auszuwerten.
Zeichnen und beschriften Sie den Aufbau eines Fotometers.

(6 BE)

1.5.3 Entwerfen Sie mithilfe der in Abbildung 2.2 angegebenen Werte ein Diagramm auf Millimeterpapier, das die Absorption in Abhängigkeit von der Konzentration der Antikörper gegen *HCV* darstellt, und ermitteln Sie damit die Antikörperkonzentration einer Blutprobe eines Patienten/einer Patientin mit den Absorptionen von 0,9 und 0,8 (Doppelbestimmung), die 1:50 verdünnt wurde.

(10 BE)

1.6 Alternativ zu ELISA kann heute auch das Vorhandensein von Virus-RNA mithilfe eines PCR-Tests geprüft werden. Dazu sind in diesem Fall vorbereitende Schritte notwendig.
Erläutern Sie die PCR und die notwendigen Vorarbeiten, um die Ihnen bekannte PCR durchführen zu können.

(10 BE)

1.7 Zur Therapie einer Hepatitis-C-Erkrankung werden Medikamente mit Mäusen als Modellorganismen für die Wirkstoffforschung entwickelt. Diese tragen humanes Lebergewebe in sich, das für eine Infektion mit dem *HCV* empfänglich ist.
Entwickelte Wirkstoffe gegen die *HCV*-Vermehrung sind TELAPREVIR® und DASABUVIR®.

1.7.1 Begründen Sie die Erzeugung von *HCV*-Modellmäusen und erklären Sie das in Material 3 dargestellte experimentelle Vorgehen.

(8 BE)

1.7.2 Analysieren Sie die in Abbildung 4.1 dargestellten Untersuchungsergebnisse einer Studie zur Wirkung von TELAPREVIR® auf *HCV*-Modellmäuse und berechnen Sie in diesem Zusammenhang aussagekräftige Werte.

(10 BE)

1.7.3 Eine andere Zielrichtung der Medikation ist die Beeinflussung des Virusproteins NS5B.
Beschreiben Sie die allosterische Hemmung von Enzymen und leiten Sie die ausschließlich virostatische (virushemmende) Wirkung von DASABUVIR® ab.

(8 BE)

1.7.4 Die Entstehung von Resistenzen von *HCV* gegen Wirkstoffe wie TELAPREVIR® und DASABUVIR® wird durch die Ungenauigkeit der Arbeit seiner RNA-Polymerase sowie die hohe Replikationsrate von *HCV* begünstigt.
Konkretisieren Sie diesen Sachverhalt und zeigen Sie dessen Folgen auf.

(7 BE)

Material 1

Aufbau des *Hepatitis-C-Virus*

Das *Hepatitis-C-Virus* gehört zur Familie der *Flaviviridae* und besitzt einen Durchmesser von 45-65 nm. Seine äußere Hülle bildet eine Lipiddoppelschicht, in die die Glykoproteide Envelope 1 (E1) und Envelope 2 (E2) eingelagert sind. Paarweise zu Dimeren verbunden ragen sie als virale Spikes aus der Hüllmembran heraus. Das Capsid, gebildet aus vielen Untereinheiten des Core-Proteins, umschließt ein Genom aus Einzelstrang-RNA mit einer 5´-3´-Orientierung (+RNA). Die Abfolge der 9600 Nucleotide ist nicht segmentiert, sondern bildet einen einzigen „offenen Leserahmen“, der von je einem Start- und Stopp-Codon begrenzt und nicht von weiteren derartigen Sequenzen unterbrochen wird. Obwohl das Virusgenom etwa 10 Gene umfasst, entsteht so bei der Translation dieser RNA zunächst ein einziges Polyprotein von ca. 3000 Aminosäuren Länge.

geändert nach: Raabe Unterrichts-Materialien Biologie Sek.II, U.03.02, 2022, Dem Hepatitis-C-Virus auf der Spur, S. 16.

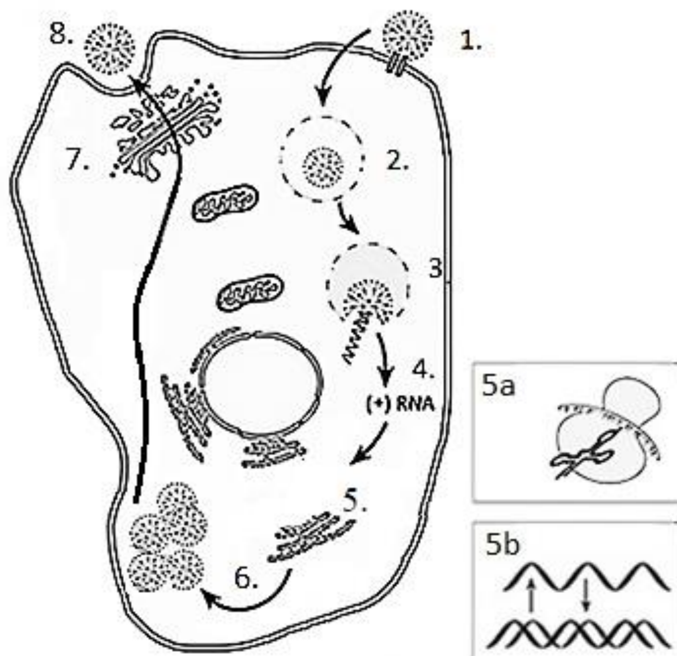
Abb. 1.1 Gene und Genprodukte von *HCV*

Gen	Funktionen des Genproduktes
E1, E2	Virale Spikes in der Hüllmembran von *HCV*
NS3/NS4A	Protease, deren Substrate Polyproteine sind
NS5B	RNA-Polymerase, die an einer RNA-Matrize arbeitet
Core p22	Capsid-Untereinheiten

geändert nach: Raabe Unterrichts-Materialien Biologie Sek.II, U.03.02, 2022, Dem *Hepatitis-C-Virus* auf der Spur, S. 4.

Hinweis: E = Envelope, NS = Nonstructural Proteins.

Abb. 1.2 Vermehrungszyklus von *Hepatitis-C-Viren* in einer Leberzelle



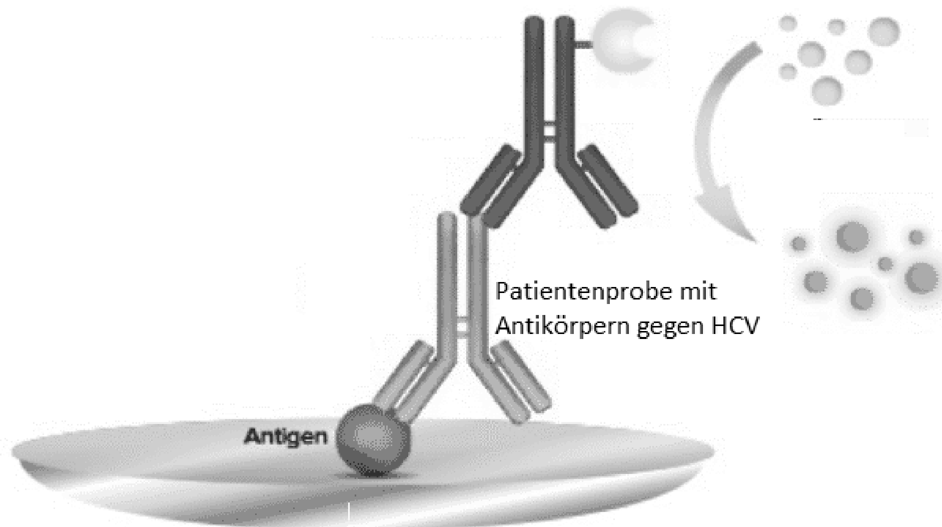
https://eref.thieme.de/cockpits/0/0/coGastro00079/0 (abgerufen am 24.05.2022).

Hinweis: Das Polyprotein wird zum Teil auch durch zelluläre Proteasen gespalten.

Material 2

Nachweisverfahren für *HCV*-Antikörper

Abb. 2.1 ELISA zum Nachweis von *HCV*-Antikörpern



geändert nach: https://www.moleculardevices.com.cn/technology/western-blot (abgerufen am 18.10.2022).

Abb. 2.2 fotometrisch ermittelte Absorptionswerte in Abhängigkeit von der Konzentration der Antikörper gegen *HCV*

	eingesetzte Konzentration des Erst-Antikörpers in pg/ml	gemessene Absorption
1	1280	3,0
2	640	3,0
3	320	3,0
4	160	2,4
5	80	1,2
6	40	0,6
7	20	0,3
8	10	> 0,2

Gimbel, C. et al., NATURA_LB Themenband Genetik Immunbiologie 049143, Klettverlag 2021, S. 365.

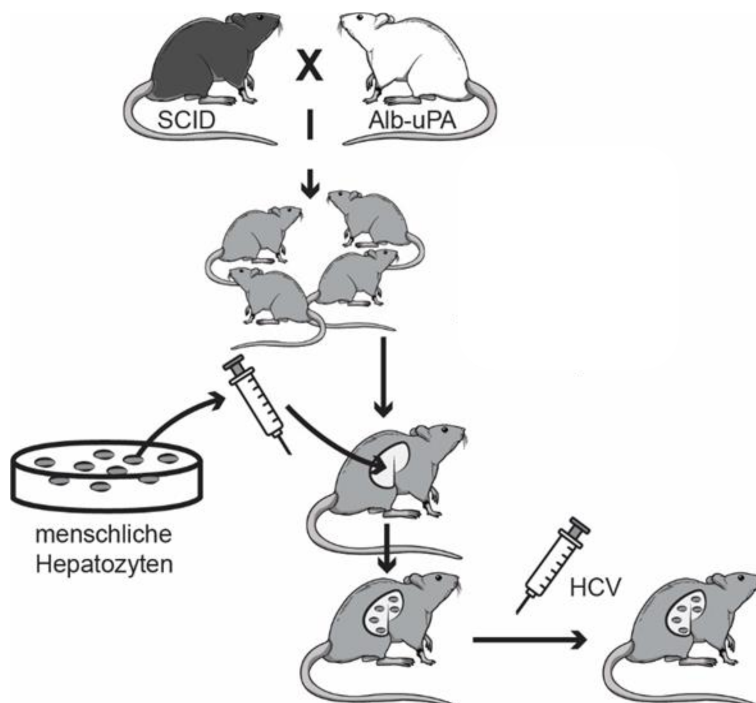
Material 3

Entwicklung von Medikamenten gegen *HCV* mithilfe von *HCV*-Modellmäusen

Da herkömmliche Mäusezellen für die Wirkstoffforschung gegen *HCV* nicht in Frage kommen, werden neu gezüchtete Mäusestämme erzeugt. Den Ausgangspunkt dieser neu gezüchteten Mäusestämme bildet ein Mäusestamm, der aufgrund einer gentechnisch verursachten Immunschwäche keine funktionsfähigen B- oder T-Lymphozyten bilden kann (SCID), sowie ein zweiter transgener Stamm, bei dem es zum Abbau von Leberzellen kommt (Alb-uPA). In dem neu gezüchteten Mäusestamm sind diese beiden Eigenschaften nun kombiniert.

geändert nach: Raabe Unterrichts-Materialien Biologie Sek. II, U.3.2, 2022, Dem Hepatitis-C-Virus auf der Spur, S. 13.

Abbildung 3.1: Herstellung von *HCV*-Modellmäusen



geändert nach: Raabe Unterrichts-Materialien Biologie Sek.II, U.03.02, 2022, Dem Hepatitis-C-Virus auf der Spur, S. 14.

Material 4

Ergebnisse einer Studie zur Wirkung von TELAPREVIR® auf *HCV*-Modellmäuse

Im Jahr 2011 wurden nach Tests an *HCV*-Modellmäusen Medikamente zugelassen, deren Wirkstoffe spezifisch auf die NS3/NS4A-Protease des *Hepatitis-C-Virus* wirken.

Aufgrund gewisser struktureller Ähnlichkeiten mit Peptiden können Wirkstoffe wie TELAPREVIR® im aktiven Zentrum der Virusprotease binden. In einer Studie wurden *HCV*-Modellmäuse wiederholt (alle acht Stunden) mit TELAPREVIR® behandelt. Mäuse der Kontrolle blieben dagegen unbehandelt.
Raabe Unterrichts-Materialien Biologie Sek.II, U.3.2, 2022, Dem *Hepatitis-C-Virus* auf der Spur, S. 13.

Abbildung 4.1: Ergebnisse einer Studie zur Wirkung von TELAPREVIR auf *HCV*-Modellmäuse



geändert nach:
https://www.researchgate.net/publication/41465804_Practical_evaluation_of_a_mouse_with_chimeric_human_liver_model_for_hepatitis_C_virus_infection_using_an_NS3-4A_protease_inhibitor (abgerufen am 20.12.2022).